

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Wirkstoff Extrakt aus Cannabis sativa

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 11. September 2017
von 10:54 Uhr bis 11:52 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der **Almirall Hermal GmbH**:

Herr Dr. Akmaz
Frau Dr. Essner
Herr Dr. Ocker
Frau Dr. Sickold

Angemeldete Teilnehmer des **Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)**:

Herr Anders
Herr Dr. Wilken

Angemeldeter Teilnehmer des **Klinikums Würzburg Mitte**:

Herr Prof. Dr. Mäurer

Angemeldete Teilnehmer der **Medac GmbH**:

Herr Bahr
Herr Dr. Johannes

Angemeldete Teilnehmer der **Novartis Pharma GmbH**:

Herr Dr. Schulze Topphoff
Frau Dr. Schwab Sauerbeck

Angemeldeter Teilnehmer der **Praxisgemeinschaft für Neurologie, Psychiatrie, Psychotherapie Regensburg**:

Herr Prof. Dr. Henze

Angemeldeter Teilnehmer der **Sauerlandklinik Hachen**:

Herr Dr. Heibel

Angemeldeter Teilnehmer des **Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 10:54 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Wir sind im Nutzenbewertungsverfahren; frühes Nutzenbewertungsverfahren kann man nicht sagen, weil es hier um eine erneute Bewertung nach Fristablauf für Sativex geht.

Basis des Stellungnahmeverfahrens und der heutigen mündlichen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 26. Juli 2018, die Ihnen bekannt ist. Zu ihr hat zum einen der pharmazeutische Unternehmer, Almirall Hermal GmbH, eine Stellungnahme abgegeben, zum anderen die Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft, dann verschiedene Kliniker, zum einen Herr Dr. Heibel, Chefarzt und Ärztlicher Direktor der Sauerlandklinik Hachen, Neurologische Spezialklinik mit Behandlungsschwerpunkt MS, zum anderen Herr Professor Dr. Henze, Praxisgemeinschaft für Neurologie Regensburg, dann Herr Professor Dr. Mäurer, Klinikum Würzburg Mitte, und Herr Dr. Ziemssen, Universitätsklinik Dresden. Außerdem haben weitere pharmazeutische Unternehmer Stellungnahmen abgegeben, hier namentlich Medac GmbH und Novartis, ebenso der vfa und der BPI.

Ich muss für das Protokoll zunächst die Anwesenheit feststellen. Für die pharmazeutischen Unternehmer Almirall müssten Herr Dr. Akmaz, Frau Dr. Essner, Herr Dr. Ocker und Frau Dr. Sickold da sein – jawohl. Dann müsste Herr Professor Mäurer für das Klinikum Würzburg da sein – ja –, weiter Herr Professor Henze für die Praxisgemeinschaft für Neurologie Regensburg – jawohl. Herr Dr. Heibel ist noch nicht da; er ist wohl noch im Zulauf. Dann müssten für den BPI Herr Anders und Herr Dr. Wilken da sein – jawohl. Für Medac sitzt Herr Bahr immer noch da; Herr Dr. Johannes ist auch noch da, auf dem alten Platz. Für Novartis müssten Herr Dr. Topphoff und Frau Dr. Sauerbeck da sein – jawohl, außerdem Herr Rasch für den vfa. Wie gesagt, es fehlt noch Herr Dr. Heibel; er war eigentlich angemeldet. Aber wir wissen jetzt nicht, wo er ist.

Ich muss die üblichen geschäftsleitenden Hinweise geben: Wir führen Wortprotokoll. Benutzen Sie deshalb bitte jeweils das Mikrofon und nennen Sie Ihren Namen etc. pp., bevor Sie das Wort ergreifen.

Ich werde dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit der Einführung geben. Selbstverständlich können alle im Raum stehenden Fragestellungen jetzt hier diskutiert werden. Wichtig für die Diskussion wird die Fragestellung sein, ob die zVT in den (Teil-) Populationen der Studien adäquat umgesetzt worden ist, sowie die Frage, wie der Ausschluss von Patienten, die keine mindestens 80-prozentige Verschlechterung ihrer anfänglichen Verbesserung aufwiesen, in der Studie SAVANT zu begründen ist. An die Kliniker gerichtet, würde uns interessieren, bei welchen Patienten Sativex im Klinikalltag eingesetzt wird und ob die Population derjenigen Patienten, bei denen es dann tatsächlich in der Versorgungspraxis eingesetzt wird, den Studienpopulationen der vorgelegten Studien von der Patientenzusammensetzung her entspricht. Weiter wäre spannend zu erfahren, wie sich im klinischen Alltag möglicherweise zwischen Männern und Frauen unterschiedliche Auswirkungen der Behandlung mit Sativex auf spastikbedingte Schmerzen zeigen. Das ist ja die übliche Diskussion hinsichtlich geschlechtsspezifischer Unterschiede und Wirkmechanismen, die wir häufiger an dieser Stelle schon geführt haben.

Das sind aber nur einige Anregungen und einige Fragestellungen, die überhaupt angesprochen werden sollten. – Wer macht das? – Frau Sickold, Sie haben das Wort zur Einführung.

Frau Dr. Sickold (Almirall): Vielen Dank. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Wir bedanken uns für die Einladung und die Gelegenheit, hier vor Ihnen über unser Produkt

Sativex und die Nutzenbewertung sprechen zu können. Kurz zu den Funktionen bei uns im Team: Außen sitzt Herr Dr. Ocker; er ist Medical Director. Frau Dr. Ute Essner ist Medical Advisor. Beide sind also zuständig für die medizinischen Aspekte von Sativex. Herr Dr. Akmaz ist Market-Access-Manager und zuständig für die Dossiererstellung. Mein Name ist Silvia Sickold; ich verantworte den Bereich Market Access.

Wir sind heute hier, um, wie Sie schon einfürend gesagt haben, die erneute Nutzenbewertung von Sativex zu erörtern. Sativex wurde in 2011 als eines der ersten Produkte hier in den AMNOG-Prozess eingeführt und war zugleich das erste Cannabis-Produkt, das in Deutschland als Fertigarzneimittel auf den Markt kam. Sativex ist somit seit mehr als sieben Jahren in der Versorgung und hat seinen Platz in der Therapie gefunden. Es wird als Zusatztherapie bei Spastik eingesetzt, die durch eine MS verursacht ist. Mittlerweile müssen wir davon ausgehen, dass einige Tausend Patienten damit behandelt worden sind. Sativex ist als Therapieoption deswegen so relevant, weil seit der Einführung des Produktes im Jahre 2013 zwei Standardtherapien ihre Zulassung verloren haben. Sowohl Tolperison als auch Tetrazepam hatten Indikationseinschränkungen erfahren und standen somit der Versorgung nicht mehr zur Verfügung. Von daher füllt Sativex auch hier bei den oralen Therapien im Bereich Spastik eine Versorgungslücke.

In 2012 kam der Gemeinsame Bundesausschuss zu der Überzeugung, dass Sativex aufgrund der damals vorliegenden Evidenz einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen zeigen konnte. Grundlage der damaligen Entscheidung war die eingereichte Studie GWSP0604. Der Gemeinsame Bundesausschuss anerkannte damals, dass die in die Studie eingeschlossenen Patienten ihre individuellen Optimierungsmöglichkeiten weitgehend ausgeschöpft hatten und somit die zweckmäßige Vergleichstherapie umgesetzt war. Die zweckmäßige Vergleichstherapie erforderte damals wie heute zwei Therapieversuche mit bestimmten oralen Antispastika, die optimiert eingesetzt werden sollten. Allerdings wurden Unsicherheiten vom G-BA adressiert, dass die Anzahl der Patienten mit Optimierung nicht genau zu erfassen sei und dass man auch keine Klarheit darüber habe, ob die Patienten eine weitere Optimierungsmöglichkeit im Studienverlauf gehabt hatten. Diese Punkte haben wir im nun vorliegenden Dossier bearbeitet, und meine Kollegen werden das auch gleich näher erläutern.

Ausgehend von den Diskussionen, die wir an gleicher Stelle hier in 2012 geführt haben, hatten wir uns dann entschlossen, eine weitere Studie aufzulegen, um den Zusatznutzen von Sativex zu untermauern. Wir berieten uns dazu mit dem G-BA und initiierten dann die SAVANT-Studie, die explizit die Optimierung im Protokoll ermöglicht. Obwohl wir der Meinung sind, dass die Fachinformation von Sativex bereits die Behandlung von Patienten ermöglicht, die mangelhaft auf eine andere antispastische Arzneimitteltherapie angesprochen haben, und obgleich sich die Auswahl an Medikamenten verringert hat, wurde dies in der Definition der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht berücksichtigt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss fordert weiterhin den Einsatz von zwei Vortherapien, auch wenn sich mittlerweile die Auswahl der zur Verfügung stehenden oralen Wirkstoffe auf Baclofen, Tizanidin und Dantrolen beschränkt. Aber auch dieser engen Selektion haben wir in der SAVANT-Studie Rechnung getragen. Durch die entsprechenden Fristverlängerungen konnten wir nun diese Daten in die erneute Nutzenbewertung einreichen und zeigen, dass sich der Zusatznutzen von Sativex erneut bestätigt.

Ich bitte Sie nun, meinem Kollegen Herrn Dr. Ocker das Wort zu erteilen, damit er in die medizinischen Aspekte weiter einführen kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jawohl, danke schön, Frau Sickold. – Herr Dr. Ocker, bitte schön.

Herr Dr. Ocker (Almirall): Vielen Dank. – Der, wie ich zugebe, sprachlich etwas sperrige Zulassungstext des Fertigarzneimittels Sativex erlaubt den therapeutischen Einsatz als Add-on-Therapie zur Symptomverbesserung bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik aufgrund von Multipler Sklerose. Die Patienten dürfen dabei nicht angemessen auf eine antispastische Arzneimitteltherapie angesprochen haben, sollen aber eine klinisch erhebliche Verbesserung während eines Anfangstherapieversuches aufzeigen.

Die Spastik ist ein schwerwiegendes Symptom der Multiplen Sklerose, die bei 40 bis 60 Prozent der Patienten auftritt. Patienten mit einer Spastik leiden unter Spasmen, Muskelschwäche, Muskelsteifigkeit, verlangsamten Bewegungen einzelner Muskeln oder Muskelgruppen und daraus resultierender reduzierter Geschicklichkeit, Schmerzen und Schlafstörungen. Die Folgen der Spastik sind vielfältig und führen zu einer verminderten Lebensqualität. Im Gegensatz zur Spastik handelt es sich bei Spasmen um einzeln einschließende, zusätzliche Tonussteigerungen einzelner Muskeln, die sehr schmerzhaft sind.

Die medikamentösen Therapieoptionen bei MS-induzierter Spastik sind seit 2013, nachdem, wie Frau Dr. Sickold schon gesagt hat, Tetrazepam vom Markt genommen wurde und die Anwendung von Tolperison auf die Therapie der Spastik nach Schlaganfall eingeschränkt wurde, sehr begrenzt. Lediglich die Muskelrelaxantien Baclofen, Tizanidin und Dantrolen stehen für die Therapie der Spastik zur Verfügung, sodass gerade bei Patienten, bei denen bereits eine Therapie versagt hat, ein extrem großer therapeutischer Bedarf besteht.

Sativex ist seit sieben Jahren zur Add-on-Therapie der MS-induzierten Spastik auf dem Markt. Sowohl klinische Studien und Registerdaten als auch die klinische Erfahrung zeigen eine gute Wirksamkeit und Verträglichkeit. Es liegen nun zwei RCTs vor, die der fachinformationskonformen Anwendung entsprechen, die sogenannte und bekannte GWSP0604-Studie, deren ITT-Population bereits 2012 bei der Nutzenbewertung durch den G-BA anerkannt wurde, und die neu durchgeführte SAVANT-Studie. Mit der SAVANT-Studie, die, wie schon erwähnt, mit dem G-BA vorab abgestimmt wurde, wurden zusätzliche Evidenz generiert und ein Zusatznutzen abgeleitet. Die SAVANT-Studie setzt dabei die G-BA-Nachfragen aus 2012 bezüglich der Optimierungsmöglichkeiten ebenso um wie die über die Fachinformation hinausgehende geforderte Patientenselektion. In beiden Studien konnte gezeigt werden, dass Sativex einen Zusatznutzen hat. Es handelt sich um eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens, insbesondere durch eine Reduktion des schwerwiegenden Symptoms Spastik, und eine für die Patienten spürbare Linderung weiterer mit der Spastik verbundener Symptome, zum Beispiel Schmerzen und Schlafunterbrechung, sowie der Anzahl und Schwere der Spasmen.

Zur Frage der Vortherapien ist festzuhalten, dass die Fachinformation keine weiteren Informationen zur Art und Anzahl der Vortherapien gibt. Es wird lediglich gefordert, dass die Patienten nicht angemessen auf eine andere antispastische Vortherapie angesprochen haben müssen. Die vom G-BA vorgegebene zVT sieht dagegen vor, dass Patienten auf zwei Vortherapien nicht angemessen angesprochen haben müssen. Die im Dossier dargestellten Zusatzanalysen zu der bekannten GWSP0604-Studie haben gezeigt, dass die Anzahl der Vortherapien keinen Einfluss auf die Wirksamkeit hat. Das heißt, die Wirksamkeit ist unabhängig davon, ob Patienten mit ein oder mit zwei Vortherapien, bestehend aus Baclofen, Tizanidin oder Dantrolen, vorbehandelt wurden.

Eine Optimierung der antispastischen Begleitmedikation konnten die Patienten im Laufe beider Studien vornehmen. Die Möglichkeit war immer dann gegeben, wenn eine medizinische Notwendigkeit bestand. In der GWSP0604 machten sechs Patienten davon Gebrauch, in der SAVANT-Studie waren es sieben.

Insgesamt können wir der aktuellen IQWiG-Auswertung nur eingeschränkt folgen. Der Almirall-Standpunkt lässt sich wie folgt zusammenfassen: Erstens. Die ITT-Auswertung der GWSP0604 ist uneingeschränkt der Nutzenbewertung zugrunde zu legen. Durch die vorgelegten zusätzlichen Analysen werden lediglich Unsicherheiten zur Vortherapie und Begleittherapie ausgeräumt. Zweitens. Die neue SAVANT-Studie zeigt statistisch signifikante und klinisch relevante Ergebnisse, die einen beträchtlichen Zusatznutzen von Sativex zeigen. Drittens. Die qualitative Zusammenfassung der beiden Studien durch das IQWiG steht der von Almirall vorgelegten quantitativen Metaanalyse methodisch entgegen und würdigt nicht den Zusatznutzen von Sativex ausweislich dieser zwei RCTs.

Schlussendlich rechtfertigt damit die Gesamtbetrachtung beider RCTs unserer Meinung nach einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Ocker. – Herr Vervölgyi, bitte.

Herr Dr. Vervölgyi: Ich möchte auf den Punkt eingehen, den Sie eben zuletzt sagten, nämlich auf die metaanalytische Zusammenfassung der beiden Studien. Sie hatten in Ihrer Stellungnahme angemerkt, dass die Patientencharakteristika hinreichend vergleichbar wären und dass das ein ausreichender Grund wäre, die Studien metaanalytisch zusammenzufassen. Wenn man der Methodik der evidenzbasierten Medizin folgt, ist, bevor man zu einer Metaanalyse kommt, zunächst einmal zu prüfen, ob die Studien inhaltlich ausreichend vergleichbar sind, ausreichend homogen sind, um sie zusammenzufassen, und zwar quantitativ. Hier kam für uns in der Bewertung zum Tragen, dass es in der Studie SAVANT unseres Erachtens nicht wegen der Wash-out-Phase per se, aber durch die daran anschließende Selektion der Patienten nicht mehr so war, dass wir davon ausgehen können, dass die beiden Studien einen identischen Effekt zeigen.

Wir sind hier in einer besonderen Situation, dass wir zwar zwei Studien haben, wir aber angesichts der Methodik der Metaanalyse in Wirklichkeit nur sehr wenige Studien haben. Eigentlich sieht die Methodik vor, dass man bei fünf Studien plus adäquat damit umgehen und sie adäquat auswerten kann; bei zwei Studien muss man gesondert herangehen. Man hat die Wahl zwischen zwei verschiedenen Arten von Modellen: Entweder man hat ein Modell mit festem Effekt, was bedeutet, dass alle Studien, die in die Metaanalyse eingehen, denselben wahren Effekt messen bzw. schätzen, oder man hat ein Modell mit zufälligen Effekten, wobei jede Studie ihren eigenen Effekt schätzt, ihren eigenen Erwartungswert hat, diese aber verteilt sind.

Wenn man sich jetzt die beiden Studien und die Unterschiede ansieht, die sich daraus ergeben, so sieht man meines Erachtens auch recht gut an der Metaanalyse zum Schweregrad der Spastik, dass sie eben nicht denselben Effekt messen und deswegen ein Modell mit festen Effekten eigentlich inhaltlich nicht angemessen ist. Anschließend hätte man die Möglichkeit, ein Modell mit zufälligen Effekten zu rechnen. Da weiß man aber, dass das Modell mit zufälligen Effekten in der Situation weniger Studien methodisch nicht adäquat ist. Das kann man nicht machen, das geht einfach nicht.

Das Modell, das man früher angewendet hatte, nach „DerSimonian-Laird“, unterschätzt die Heterogenität. Das heißt, der gemeinsame Schätzer, den man am Ende herausbekommt, ist nicht der richtige. Die anderen Methoden, die mittlerweile vorgeschlagen sind, haben in der endgültigen Schätzung so viel Unsicherheit, dass man unabhängig davon, wie groß der Effekt ist, eigentlich nie zu signifikanten Ergebnissen kommt. Also ist auch das keine Alternative. Deswegen haben wir uns in der Situation für die qualitative Zusammenfassung entschieden. Sie hatten in Ihrer Stellungnahme angedeutet, dass wir gar nicht begründet haben, wie wir da vorgehen, und dass wir unserer eigenen Methodik widersprechen. Das ist nicht wahr, denn im Methodenpapier ist klar festgelegt, wie man in solchen Situationen

vorgeht. Deswegen lautet jetzt meine Frage an Sie: Was wäre die Alternative? Was wäre also das adäquate Maß, um diese beiden Studien mit Hilfe einer Metaanalyse quantitativ zusammenzufassen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Herr Akmaz.

Herr Dr. Akmaz (Almirall): Wir haben sowohl im Dossier als auch in der Stellungnahme unsere Metaanalyse vorgestellt. Ich glaube, die Probleme im Studiendesign bzw. die Unterschiede haben wir insoweit adressiert. Wir haben uns auch überlegt, ob wir qualitativ oder quantitativ zusammenfassen, und haben uns für die quantitative Herangehensweise entschieden. Ich meine, das steht auch im Ermessen desjenigen, der eine solche Metaanalyse durchführt; das steht auch so im Methodenpapier. Also, es ist so ein Graubereich, ob man das jetzt macht oder nicht.

Die Hauptproblematik ist, dass eine der Studien eine Wash-out-Phase hat, die andere nicht. Wir haben das dann auf Endpunktbasis bewertet und geschaut: Wo kommen heterogene Effekte, wo kann man sie sehen? Wenn wir heterogene Effekte sahen, haben wir diese Endpunkte nicht zusammengefasst, sondern haben sie qualitativ bewertet. Bei jedem anderen Endpunkt, an dem wir keine Heterogenität sahen, haben wir zusammengefasst und kamen zu einem Ergebnis. Wir haben sowohl, wie Sie schon gesagt haben, die Fixed-Effect-Models als auch die Random-Effect-Models genommen und haben beide dargestellt, und wir sehen nach meiner Ansicht in vielen Endpunkten valide Ergebnisse. Dieser metaanalytische Ansatz ist eine Kombination von vielen Endpunkten, die wir mit der qualitativen Zusammenfassung von drei Endpunkten vorgenommen haben, wo es keine Ergebnisse gegeben hat. Deswegen besteht unser generelles Problem mit dem IQWiG-Ansatz darin, dass man eine Subgruppe aus der alten Studie von der ITT-Population nimmt und sie qualitativ mit einer anderen ITT-Population zusammenfasst, sodass uns aufgrund der Power-Verluste für die Subpopulation im Endeffekt auch durch die neue Studie unheimlich viele Endpunkte und Effekte verloren gehen. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Vervölgyi dazu, dann Herr Dr. Carl.

Herr Dr. Vervölgyi: Der Power-Verlust, der sich durch die Zunahme der Teilpopulation der GWSP ergibt, ist ja unabhängig davon, ob ich qualitativ zusammenfasse oder eine Metaanalyse rechne; denn wenn das die für mich relevante Teilpopulation ist, dann habe ich in beiden Situationen weniger Informationen darin, nämlich genau die Anzahl der Patienten, die in die Teilpopulation eingehen. Nach den Vorgaben, die der G-BA für die zVT gemacht hat, war es nun einmal so, zwei Vortherapien, und das war dann die adäquate Teilpopulation.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Sickold.

Frau Dr. Sickold (Almirall): Vielleicht kurz dazu: Wir sehen die ITT-Population immer noch als die relevante Population an. Von daher ist der erste Schritt, nur auf die Teilpopulation zu fixieren, für uns schon nicht ganz nachvollziehbar, weil wir eigentlich die Anerkennung der Studie in 2012 durch den G-BA schon hatten und auch noch mal gezeigt haben, dass die Patienten wirklich einer ausgezeigten Therapie unterlegen waren und therapierefraktär in die Studie eingeschlossen wurden. Wir sehen die zVT von daher vollumfänglich umgesetzt und möchten eigentlich die ITT-Population in die Bewertung einbringen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Dr. Carl und dann Herr Kuhn.

Herr Dr. Carl: Ich habe zwei Fragen an die pharmazeutischen Unternehmer. Was würde passieren, wenn Sie in der SAVANT-Studie, bei der Sie ja im relevanten Studienpool nur diejenigen Patienten

genommen haben, die sich nach der Wash-out-Phase wiederum um mehr als 80 Prozent verschlechtert haben, auf diese Herausnahme verzichteten? Welche Ergebnisse ergäben sich dann, und erhöhte dies die Vergleichbarkeit mit der GWSP-Studie? – Ich habe dann noch weitere Fragen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Essner.

Frau Dr. Essner (Almirall): Das ist natürlich jetzt sehr hypothetisch. Ich glaube, diese Fragen können wir tatsächlich nicht beantworten, weil diese Patienten nicht in der Studie geblieben sind. Von daher würde ich Ihre Frage gerne beantworten, aber definitiv wäre es eine reine Spekulation. Meines Erachtens kann man das in dieser Situation nicht.

Herr Dr. Carl: Über diese anderen Patienten, die hier herausgenommen worden sind, gibt es also keine weiterführenden Daten?

Frau Dr. Essner (Almirall): Nein, sie gibt es nicht. Das sind ja Patienten, die sich nicht um 80 Prozent verschlechtert haben, sondern sich praktisch um 80 Prozent ihrer Verbesserung verschlechtert haben – sie sind also nicht wieder ganz auf den Ausgangswert zurückgegangen –, und sie sind nicht weiter verfolgt worden. Das war nicht Ziel der Studie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön.

Herr Dr. Carl: Haben Sie Informationen oder können Sie mir Informationen zu der Vortherapie mit den alternativen Spasmolytika geben, also dazu, wie viele Tizanidin bekommen haben, wie viele Baclofen, wie viele in Kombi, und auch bezüglich der Dosishöhe?

Frau Dr. Essner (Almirall): Ich habe Sie richtig verstanden, es geht darum, was sie vorher bekommen haben, also um die Vortherapie?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja.

Frau Dr. Essner (Almirall): Das können wir Ihnen genau sagen. Als Vortherapie haben 100 Prozent der Patienten in der Sativex-Gruppe Baclofen bekommen; in der Placebo-Gruppe waren es 98 Prozent. Bei Tizanidin waren es 88 Prozent in der Sativex-Gruppe, in der Placebo-Gruppe waren es 86,8 Prozent. Dann gibt es noch Benzos; sie waren jeweils mit 9,4 Prozent angegeben.

Als Kombination haben wir uns natürlich auf Baclofen, Tizanidin und Dantrolen bezogen. In der Vortherapie erhielten in der Sativex-Gruppe 77,4 Prozent der Patienten eine Kombination aus Baclofen und Tizanidin; und 53 Patienten, das heißt 100 Prozent, bekamen Baclofen mit anderen kombiniert. In der Placebo-Gruppe waren es bei Baclofen und Tizanidin 71,7 Prozent, und dann mit anderen kombiniert mit Baclofen waren es 98 Prozent.

Herr Dr. Carl: Zur Dosishöhe?

Frau Dr. Essner (Almirall): Die Dosishöhe muss ich kurz nachgucken, weil es so viele Daten sind, dass man sie nicht alle im Kopf behalten kann. – Bei Baclofen lag der Mittelwert bei 35,8, der Median bei 30, und das blieb in etwa in der ganzen Studie gleich, immer etwa in diesem Bereich. Tizanidin lag bei 5,2 im Mittelwert und 5,0 im Median.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Mäurer, hatten Sie zu dem Komplex eine Anmerkung zu machen? Dann würde ich das jetzt gern hören.

Herr Prof. Dr. Mäurer (Klinikum Würzburg Mitte): Ich würde gerne zu dem Komplex eine Anmerkung machen. Man hat auch in dem Schriftsatz des IQWiG gemerkt, dass es doch viele Probleme mit dem Absetzen, der Wash-out-Phase, gibt. Allerdings muss man sagen: Aus klinischer Sicht ist das eigentlich gar keine so schlechte Strategie. Wir machen das bei symptomatischen Therapien sehr, sehr gerne, natürlich nicht bei prophylaktischen Therapien. Bei anderen Immuntherapeutika bei MS würde ich eine solche Wash-out-Phase auch kritischer sehen; aber bei symptomatischer Therapie ist das eigentlich eine wunderbare Identifikationsmethode, um tatsächlich diejenige Population, die später anspricht, herauszufiltern und sie zu identifizieren. Auch wenn es methodisch umstritten ist – ich kann jetzt nicht beurteilen, ob man die Studien zusammenfassen darf oder nicht darf –, ist es aber allein von der klinischen Strategie her eine sehr vernünftige Maßgabe.

Vielleicht auch noch eine Anmerkung aus klinischer Sicht, weil ja immer vom Therapieversagen der Antispastika gesprochen wird: Therapieversagen von Antispastika kennen wir in der Klinik eigentlich überhaupt nicht. Sie können jeden locker kriegen, wenn Sie die Dosis hoch genug festlegen. Nur haben Sie natürlich irgendwann beim Wirkmechanismus sämtlicher zugelassener Antispastika das Problem, dass Ihnen die Leute müde werden; zudem geht MS ja auch mit Fatigue einher. Das heißt, Sie haben durchaus wirksame Medikamente, die Sie geben können, die aber für eine Vielzahl eben überhaupt nicht ausdosierbar sind, weil es von der Methodik her halt nicht funktioniert. Von daher ist auch die Frage danach, welche Dosis gegeben worden ist, aus meiner Sicht gar nicht so relevant, weil das individuell so unterschiedlich sein kann, dass man eben wirklich auf den Einzelfall gucken muss: Wie war er optimiert?

Erlauben Sie mir vielleicht noch die letzte Sache zur Optimierung. Sie können in den Studien überhaupt nicht kontrollieren, was ansonsten noch an antispastischen Strategien gelaufen ist, nichtmedikamentös. Das heißt, diese starke Konzentration auf eine optimierte medikamentöse Therapie gibt eine Genauigkeit vor, die überhaupt nie existieren kann. Wenn Sie danach fragen, was eigentlich mit denjenigen passiert ist, die nicht in die Studie gegangen sind, so könnte es auch sein, dass sie durch eine sehr gut optimierte Physiotherapie, die sie innerhalb des Studienprozederes gelernt haben, dann auch besser geblieben sind, und zwar genau deswegen, nicht wegen des medikamentösen Ansatzes. Deswegen ist bei solchen symptomatischen Therapien immer Vorsicht geboten, von optimierter Therapie zu sprechen, weil das ein so weites Feld ist, dass man das in Studien eigentlich nie kontrollieren kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Mäurer. – Jetzt habe ich dazu Herrn Vervölgyi, dann habe ich Herrn Kuhn und Frau Fasshauer.

Herr Dr. Vervölgyi: Ich habe tatsächlich eine Frage zu den Absetzversuchen; das ist in mehreren Stellungnahmen genannt worden. Wir sind ja hier in einer Situation, dass die Patienten lange Jahre hinsichtlich ihrer Spasmolytika unzureichend eingestellt waren. Jetzt kommen sie in die Situation, dass es das Sativex gibt, und sie machen diesen Anfangstherapieversuch, der vier Wochen dauern soll. Die Patienten sehen – ansonsten dürften sie es gemäß Fachinformation gar nicht weiter nehmen – eine klinisch erhebliche Verbesserung. Ist das dann schon ein Zeitpunkt, an dem man das wieder absetzen würde, oder würde man nicht eigentlich erst noch etwas warten und dann Absetzversuche machen? – Das ist meine Frage: Würde man das zu dem Zeitpunkt schon machen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Henze oder Herr Mäurer?

Herr Prof. Dr. Mäurer (Klinikum Würzburg Mitte): Ich kann versuchen, es zu beantworten. In der Realität ist es meistens ein bisschen anders. Wenn man eine solche symptomatische Therapie ansetzt, misst man ja auf den Selbsteinschätzungsbögen oder Skalen; die Patienten geben das als signifikant

besser an. Aber es ist natürlich immer mit Zweifel behaftet, wenn der Patient äußert, er wisse gar nicht, ob es tatsächlich besser sei, sodass wir in der klinischen Realität sagen: Dann lass es doch einfach weg! Dann sehen Sie im Prinzip in ein, zwei Wochen, ob das jetzt tatsächlich der Medikamenteneffekt war oder Einbildung von Ihnen.

Deswegen ist diese Gegenprobe der Wash-out-Phase, wie das in dieser Studie gemacht worden ist, in der Klinik eigentlich gar kein so ein schlechter Schritt. Klar, Sie haben vielleicht eine signifikante Veränderung, wobei das weder der Patient noch der Arzt sieht; das sind ja letztlich Daten, die dann später in der Auswertung herauskommen. Aber es ist nicht ungewöhnlich, dass der Patient zweifelt und sagt, ich weiß jetzt gar nicht, vielleicht ist es so, weil im Moment das Wetter halt ein bisschen kälter ist – es gibt ja auch ganz viele Einflussfaktoren auch von außen –, sodass eigentlich diese Unsicherheit, dass man vorschlägt, es halt mal wegzulassen und zu gucken, bei symptomatischen Therapien durchaus adäquat ist. Es ist ja das Besondere an den symptomatischen Therapien, dass man sie an- und ausschalten kann, jederzeit, so wie eben der Bedarf ist. Deswegen spiegelt das, was da in der Studie gemacht worden ist, für mich persönlich wirklich klinische Realität wider.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage noch mal, Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Provokant gefragt: Ist es dann in der GWSP nicht dem klinischen Alltag entsprechend gemacht worden?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Mäurer.

Herr Prof. Dr. Mäurer (Klinikum Würzburg Mitte): Die GWSP hat ja im Prinzip die Patienten darin belassen, was auch adäquat ist, sie einfach, wenn das ein erfolgreiches Konzept ist, weiter zu therapieren. Sie können ja als Arzt diesen Top-down-Approach immer machen, können sagen, das wirkt jetzt, machen Sie weiter.

Aber bei der GWSP – erlauben Sie mir, dies vielleicht aus wissenschaftlicher Sicht zu sagen – ist meines Erachtens der Effekt nicht so wahnsinnig groß gewesen, wie die Kurven auseinandergegangen sind. Man diskutiert bei Cannabinoiden auch immer, dass sie unter Umständen auch irgendwelche immunmodulatorischen Effekte haben. Also, der Cannabinoid-Rezeptor 2 wird ja auch auf Lymphozyten exprimiert. Es gibt auch viele Modelle aus dem Tiermodell, die zeigen, dass es eventuell auch antiinflammatorisch wirkt. Unter Umständen haben Sie eben einen Nachhang.

Deswegen fand ich SAVANT recht intelligent gemacht, eben den Wash-out davorzusetzen, um dadurch vielleicht auch längerfristige Effekte von Cannabinoid herauszunehmen, dann wirklich diejenigen, die Responder sind, noch einmal starten zu lassen und sie eben in einer placebokontrollierten Studie zu kontrollieren. Aus meiner wissenschaftlich-klinischen Sicht finde ich SAVANT eigentlich ganz gut gemacht.

Herr Dr. Vervölgyi: Wobei ich da klarstellen wollte: Wenn man unsere Bewertung anschaut, so geht es uns weniger um die Wash-out-Phase per se als tatsächlich darum, diejenigen Patienten am Ende aus der Studie auszuschließen, die sich nicht wieder genug verschlechtern haben. Ich glaube, das ist es, was auch anschließend dazu führt, dass die Effekte im Vergleich zu GWSP so groß werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Essner, bitte.

Frau Dr. Essner (Almirall): Bei der GWSP0604 war ja gerade der Kritikpunkt, dass man nicht den genauen Effekt messen konnte, weil die Patienten von der Phase A direkt in die Phase B übergewechselt sind. Somit haben wir eigentlich mit der SAVANT-Studie noch eine weitere Frage beantwortet: Wie ist eben der tatsächliche Effekt zu bewerten? Das ist natürlich klar, wenn Sie am Anfang den größten Effekt bei den Patienten haben. Es hat sich auch in der GWSP0604 gezeigt, dass diejenigen Patienten, die unter Sativex behandelt wurden, stabil geblieben sind, während die Placebo-Patienten sich leicht verschlechtert haben. Von daher sehe ich diese beiden Studien doch durchaus als sehr additiv.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann machen wir jetzt weiter mit Herrn Kuhn, dann Frau Fasshauer.

Herr Kuhn: Dazu gleich eine Rückfrage, Frau Essner, und vielleicht erst einmal folgende Frage: Was war denn die medizinische Rationale für dieses 80-Prozent-Kriterium nach der Wash-out-Phase? Vielleicht können wir so anfangen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Essner.

Frau Dr. Essner (Almirall): Wenn Sie die Patienten behandeln, die eine Add-on-Therapie bekommen, müssen Sie im Grunde genommen überlegen: Muss es tatsächlich sein, dass die Patienten wieder auf 100 Prozent zurückgehen? Wir haben die Wash-out-Phase auf die Dauer von einer Woche bis vier Wochen begrenzt, um die Patienten nicht zu lange in dieser Wash-out-Phase zu halten; daher hat man sich praktisch für die 80 Prozent entschieden, um eben auch den Effekt zu sehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kuhn, bitte.

Herr Kuhn: Noch eine Rückfrage. Nein, ich meinte: Warum haben Sie da ein Kriterium eingeführt und Patienten ausgeschlossen? Also, normalerweise geht man an solche Wash-out-Phasen, wenn sie pharmakokinetisch notwendig sind, heran, nimmt die vorhandenen pharmakokinetischen Daten, terminale Halbwertszeit, und sagt, man wartet drei oder fünf oder zehn Halbwertszeiten, und dann ist Schluss. Anschließend kann jeder mit medizinischem Sachverstand davon ausgehen, dass kein Wirkstoff mehr da ist, zumindest nicht in therapeutischer Dosierung, und man geht davon aus, dann ist auch keine Wirkung, kein Carry-over-Effekt mehr da. Warum haben Sie zusätzlich noch einmal ein Kriterium eingeführt, das zur Selektion von Patienten geführt hat?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Essner.

Frau Dr. Essner (Almirall): Bei den Cannabinoiden ist es tatsächlich so, dass die terminale Halbwertszeit zwar ganz klar ist; aber es gibt große interindividuelle Unterschiede, sodass die terminale Halbwertszeit deutlich länger sein kann. Aus diesem Grund hat man dies bei der SAVANT-Studie berücksichtigt und die 80 Prozent eingeführt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kuhn.

Herr Kuhn: Aber das würde bedeuten, Sie haben in der GWSP-Studie, in der Sie den Effekt zu Baseline in diesem Zwölf-Wochen-Zeitraum messen, Carry-over-Effekte enthalten. Das heißt, die Patienten haben zu Baseline, wenn sie im Placebo-Arm waren, noch einen Therapieeffekt von Sativex oder Nabiximols, jedoch am Ende nicht mehr. Das heißt, die Studie GWSP wäre in dieser Rationale verzerrt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Essner.

Frau Dr. Essner (Almirall): Ich habe das letzte Wort nicht verstanden. Wäre in dieser Situation – –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Verzerrt.

Frau Dr. Essner (Almirall): Die Patienten können tatsächlich einen Carry-over-Effekt haben; das wird ja auch diskutiert. Man weiß nur nicht genau, woran es tatsächlich liegt, dass die Patienten sich nicht so deutlich verschlechtern haben. Da gibt es verschiedene Hypothesen. Sie jetzt zu diskutieren würde uns, so glaube ich, vom eigentlichen Thema wegführen. Aber natürlich kann ein Carry-over-Effekt dort auch für diejenigen Patienten eine Rolle gespielt haben, die sich unter Placebo nicht so deutlich verschlechtern haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, Herr Kuhn? – Bitte.

Herr Kuhn: Vielleicht eine Rückfrage noch zu etwas, was Sie durch dieses 80-Prozent-Kriterium ja auch haben: Sie schließen Patienten aus, die nur einen Placebo-Effekt zeigen. Sie haben in der Studie ständig einfach verblindet. Das heißt, Sie schließen Patienten aus, die in der Wash-out-Phase weiterhin Ansprechen zeigen, egal, auch wenn da Nabiximols vielleicht schon sozusagen herausgewaschen ist, selbst in der patientenindividuellen Abwägung, der Patient aber immer noch ein Placebo-Ansprechen zeigt. Diese Patienten schließen Sie aus. Das heißt, durch die Wash-out-Phase verringern Sie künstlich das Placebo-Ansprechen und vergrößern damit – das war ja die Kritik des IQWiG – die relativen Effektschätzer für Nabiximols in der randomisierten Phase.

Frau Dr. Essner (Almirall): Wenn Sie eine Auswaschphase haben, müssen Sie ja irgendein Kriterium anlegen, wenn Sie sagen, Sie wollen die Patienten weiter behandeln. Das ist ähnlich wie bei einem Cross-over-Design: Da machen Sie ja auch eine Auswaschphase, um keine Carry-over-Effekte zu haben, und aus diesem Grund müssen Sie ja irgendetwas festlegen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Fasshauer, Herr Eyding. – Frau Fasshauer, bitte.

Frau Fasshauer: Mich überraschen die Zahlen, die Sie für Baclofen – 35 mg in etwa – und Tizanidin mit 5,2 mg genannt haben. Meines Erachtens sind das nicht die Dosen, die man einsetzt, wenn man eine schwere Spastik behandeln möchte. Natürlich gibt es Menschen, die auch diese Dosen nicht vertragen, aber wie gesagt, üblich ist ja doch, dass man mit einem Medikament anfängt und dann im Grunde genommen ergänzt und mit dem zweiten Präparat kombiniert.

Meine Frage richtet sich an die Kliniker: Wie sehen Sie Sativex im Alltag? Wie therapieren Sie vorher, Monotherapie, Kombinationstherapie? Ein Problem ist ja auch bei allem, was wir diskutiert haben: Wie definieren wir mittelschwere bzw. schwere Spastik? Das ist ja alles doch etwas recht Subjektives, vom Patienten und auch vom behandelnden Arzt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Henze, bitte.

Herr Prof. Dr. Henze (Praxisgemeinschaft Regensburg): Erst einmal zur Frage der Dosierung: Das ist tatsächlich häufig ein Nebenwirkungsproblem; das ist halt so. Man kann ja bei Cannabinoiden bis ungefähr 120 mg pro Tag hochdosieren. Das habe ich in 40 Jahren bei keinem Patienten geschafft, weil einfach zu viele Nebenwirkungen aufgetreten sind: Müdigkeit, Übelkeit, Schwindel, vor allen Dingen aber auch ein weiteres Nachlassen der Muskelkraft und ähnliche Dinge. Die genannten 35 mg halte ich für ein relativ gutes Mittel – das entspricht auch so meinen Erfahrungen –, die dann eben auch über den Tag verteilt sind.

Bei Tizanidin ist es so, dass dieser Wirkstoff ziemlich viel Ähnlichkeit mit einem Antihypertensivum hat, mit dem Clonidin, und ebenfalls eine blutdrucksenkende Wirkung hat, was manchmal neben dem Sedieren und anderen Effekten dann eben zu einer Begrenzung der Dosis führt. Tizanidin darf man bis 36 mg pro Tag dosieren, und auch hier habe ich nie erlebt, dass das auch nur ansatzweise wirklich möglich gewesen wäre. Das heißt, wir haben mit den Nebenwirkungen tatsächlich sehr häufig zu kämpfen – es kommen ja auch noch Laborveränderungen und ähnliche Dinge hinzu –, sodass die Patienten auch von sich aus irgendwann sagen, wenn sie wieder in die Praxis kommen: Doktor, ich nehme das seit einem Vierteljahr nicht mehr, weil ich damit nicht klargekommen bin. Insofern ist der Kliniker, der ich nun mal bin, wirklich froh, ein weiteres Medikament zu haben, um einfach ausprobieren zu können.

Wir machen es so, dass wir versuchen, bei einem spastischen Patienten zunächst bei Unverträglichkeit abzusetzen – das war ja die zweite Frage – und dann eben mit dem Sativex langsam einzudosieren. Es gibt aber auch Patienten, die dann von sich aus zum Beispiel sagen: Ich weiß seit zehn Jahren, dass ich eine bestimmte Dosis Baclofen benötige, und davon gehe ich auf gar keinen Fall herunter; alles, was ich noch weiter an Reduktion der Spastik haben möchte, möchte ich jetzt eben mit dem neuen Medikament hinkriegen, sodass das also eine Kombinationsbehandlung wird, die die Patienten dann auch tatsächlich einfach so machen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Fasshauer, bitte.

Frau Fasshauer: Gibt es denn auch Erfahrungen, wie langanhaltend die Wirkung von Sativex ist bzw. wie lange Patienten durchhalten? Zum Spray in der Mundhöhle habe ich auch aus Betroffenenicht andere Dinge gehört. Dazu möchte ich auch gerne die Kliniker in ihren Erfahrungen hören.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Henze.

Herr Prof. Dr. Henze (Praxisgemeinschaft Regensburg): Ja, das ist auch sehr unterschiedlich. Ich kenne durchaus Patienten, die das jetzt seit fünf Jahren mit ihren sechs, sieben oder so etwas Sprühstößen pro Tag ganz toll und brav machen und auch nicht über irgendwelche Geschmacksprobleme klagen. Allerdings gibt es auch das genaue Gegenteil davon, dass eben Patienten bereits nach wenigen Wochen sagen, ich ertrage diesen Geschmack nicht und setze das daher wieder ab. – Also, beides ist denkbar, ja.

Frau Fasshauer: Wie lange hält die Wirkung dann in der Regel an? Gibt es da eine Tendenz, dass man steigern muss?

Herr Prof. Dr. Henze (Praxisgemeinschaft Regensburg): Das ist schwierig. Es gibt natürlich Patienten, bei denen man die Dosis steigern muss. Das sind aber auch Patienten, die im Verlauf ihrer schweren MS in aller Regel in den vier Jahren eben auch noch schwerer krank geworden sind und auch noch mehr Spastik bekommen haben. Das hat sicherlich zunächst einmal mit einem Gewöhnungseffekt gar nicht so viel zu tun, sondern einfach damit, dass eben auch die entsprechenden motorischen Bahnen sich weiter verschlechtern haben und dadurch einfach eine gewisse Dosis erforderlich ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Henze. – Jetzt habe ich Herrn Eyding und dann Herrn Bartmann.

Herr Eyding: Ich habe Fragen zu den unerwünschten Ereignissen. Ich gehe ja recht in der Annahme, dass die unerwünschten Ereignisse auch nur für die Phase B in der Studie berichtet worden sind. Da fange ich einmal mit der Frage an; sie ist sicherlich leicht zu beantworten, mit einem Ja, schätze ich.

Frau Dr. Essner (Almirall): Wir haben natürlich auch die unerwünschten Ereignisse der Phase A ausgewertet, ebenso der Phase B, also alle.

Herr Eyding: Aber berichtet haben wir jetzt nur die Phase B im dem Dossier, richtig?

Frau Dr. Essner (Almirall): Weil das ja im Grunde genommen die Bewertungspopulation oder die Bewertungszeit war.

Herr Eyding: Dann ist es aber schon so, dass wir eigentlich keine Informationen über Nebenwirkungen haben, die mit Sativex schnell auftreten. Gibt es da irgendwelche Informationen aus der Phase A, aus welchen Gründen Patienten zum Beispiel abgebrochen haben und wie häufig sie zum Beispiel in der Phase A wegen Nebenwirkungen mit Sativex abgebrochen haben?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Frau Essner.

Frau Dr. Essner (Almirall): Das kann ich Ihnen gleich sagen, wie viel wir haben, die abgebrochen haben. Wie gesagt, in der Phase A haben wir Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen von vier Patienten.

Herr Eyding: In welcher Studie?

Frau Dr. Essner (Almirall): Während der Studie, ja.

Herr Eyding: In welcher Studie? Wir haben ja zwei Studien.

Frau Dr. Essner (Almirall): In der SAVANT-Studie.

Herr Eyding: In der SAVANT-Studie. Und für GWSP gibt es das auch?

Frau Dr. Essner (Almirall): Da müsste ich nachgucken. Die Zahl, wie viele da abgebrochen haben, habe ich jetzt nicht im Kopf. – Das müssten wir sonst nachreichen. Aber das ist auch keine Riesengrößenordnung.

Herr Eyding: Okay, vielen Dank. Ja, das war die Information, die ich eigentlich haben wollte. – Zweite Frage noch zu den UEs, wenn ich anschließen darf.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja klar, gerne.

Herr Eyding: Sind in den UEs in der Phase B eigentlich auch Ereignisse aus dem Spastizitätsspektrum enthalten, oder haben Sie die herausgerechnet, oder haben wir eventuell eine Doppelbewertung von UEs, zum einen als Morbiditätsendpunkt und zum anderen als unerwünschtes Ereignis?

Frau Dr. Essner (Almirall): Es werden natürlich immer wieder einmal aus allen Bereichen unerwünschte Ereignisse berichtet. Ich kann Ihnen sagen, dass wir in der SAVANT-Studie einen Patienten haben, der von Muskelschwäche berichtet hat – das ist aber keine Spastik in dem Sinne –, und ansonsten einen Patienten, der tatsächlich von Spastik berichtet hat. Aber es ist eigentlich ziemlich üblich, dass eben Patienten auch von einem Symptom berichten, was Sie eigentlich behandeln wollen. Es werden ja letztendlich alle unerwünschten Ereignisse gemeldet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Eyding.

Herr Eydung: Das ist schon klar. Aber es ist natürlich ein Problem, dass Sie dann natürlich positive Effekte erzielen. Die UE-Auswertung machen wir ja speziell, um Nebenwirkungen abzugreifen, und wenn Sie die Hauptwirkung als positiven Effekt in den Nebenwirkungen abbilden, dann verringern sich natürlich mögliche Nebenwirkungseffekte. Insofern wäre es immer günstig, morbiditätsbezogene Ereignisse, die als Ereignisse auftreten, eben aus den unerwünschten Ereignissen per se auszuschließen. Aber ich habe jetzt verstanden, dass zumindest in SAVANT nur ein einziger Patient wegen eines Spasizitätseignisses in die Auswertung mit eingeflossen ist. – Okay. Dann habe ich noch eine weitere Frage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte.

Herr Eydung: Mir ist aufgefallen, dass die Responderraten nach der Phase A in den beiden Studien sehr unterschiedlich sind. In der GWSP-Studie haben Sie nur ungefähr 42 Prozent randomisiert, während Sie in der SAVANT-Studie 70 Prozent der Patienten als Responder haben, von denen ja eben noch einmal 20 wegen des Nicht-Rückfalls ausgeschlossen worden sind. Gibt es irgendeine Erklärung dafür, weswegen sie so unterschiedliche Ansprecher sind? Sind das so unterschiedliche Populationen, oder wie muss man das verstehen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Wieder Frau Essner.

Frau Dr. Essner (Almirall): Es gibt dazu keine Erklärung; aber es ist halt auch üblich, dass in Studien unterschiedliche Effekte zu sehen sind. Sie finden eigentlich in allen Studien oft solche Unterschiede.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann habe ich jetzt Herrn Bartmann.

Herr Dr. Bartmann: Ich will die Herstellerfirma noch einmal nach den geschlechtsspezifischen Unterschieden fragen, die da beschrieben sind: Wie beurteilen Sie die beiden Endpunkte, die dort Unterschiede zeigen? Aber ich würde die gleiche Frage auch gern an die Kliniker stellen, also diejenigen, die sich dazu vielleicht äußern können. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann wieder Frau Essner.

Frau Dr. Essner (Almirall): Wir glauben, die geschlechtsspezifischen Unterschiede, die wir im Bereich Schmerz sehen, kommen dadurch zustande, dass wir einfach zu wenig männliche Patienten in der Studie haben. Das ist ja eigentlich eine übliche Verteilung, die wir in der Studie haben, 70 Prozent der Patienten waren weiblich, etwa 30 Prozent männlich. Aufgrund der geringen Anzahl der Patienten in der männlichen Gruppe können solche Unterschiede zustande kommen. Das haben wir in anderen Studien bisher nicht gesehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Die Kliniker dazu? – Herr Mäurer.

Herr Prof. Dr. Mäurer (Klinikum Würzburg Mitte): Mir ist auch nichts von unterschiedlichem Ansprechen von Männern und Frauen auf Antispastika bekannt; das habe ich auch nie beobachtet und nichts davon in der Literatur gelesen. Ich würde mich da anschließen, dass es wahrscheinlich ein Stichprobeneffekt einfach aufgrund der kleinen Anzahl von Männern ist, die eingeschlossen worden sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Nachfrage Herr Bartmann.

Herr Dr. Bartmann: Ich habe noch eine Nachfrage: Bezieht sich Ihre Aussage auch auf die ITT-Population oder nur auf die entsprechend ausgewertete Anzahl?

Frau Dr. Essner (Almirall): Auf die ITT-Population.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt habe ich Frau Fasshauer.

Frau Fasshauer: Sie hatten ja hier als primären Endpunkt die Verbesserung der Spastik um 20 Prozent, wie gesagt, gemessen mit NRS. Aber sekundärer Endpunkt waren ja die gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen, nicht klar definiert. Aber da gibt es ja laut Beurteilung keinen Unterschied. Wie sehen Sie das? Also, es geht um die gesundheitsbezogenen Lebensqualitätsmerkmale, die ja für MS-Betroffene besonders wichtig sind. Das, was Sie da vorhin mit Spastik und der Schlappeheit hinterher beschrieben haben, ist natürlich auch eine Medikamentenwirkung. Aber noch einmal: Wie haben sich die Leute gefühlt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Essner.

Frau Dr. Essner (Almirall): Die Lebensqualität – das sehen Sie ja in vielen Studien – gibt meistens nicht das wieder, was die Patienten tatsächlich fühlen. Es ist ja ganz häufig so, dass die Instrumente, die wir für die Lebensqualität haben, nicht sensibel genug sind, um das auch tatsächlich wiederzugeben. Darüber hinaus muss man natürlich auch Folgendes sagen: Die Patienten, die in dieser Studie waren, waren schon schwer betroffene Patienten mit einem durchschnittlichen EDSS von 6. Das heißt, sie haben nicht nur Spastik als Symptom, sondern sie haben eine Vielzahl an Symptomen. Letztendlich fließen bei der Beurteilung der Lebensqualität natürlich auch andere Dinge mit ein. Von daher ist es immer schwer, wenn man ein Symptom behandelt hat, tatsächlich die Lebensqualität so verbessern zu können, wie man sich das erhofft. In einem Punkt in der Lebensqualität haben wir einen Effekt gesehen, und das ist im Bereich Schmerz.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön.

Frau Fasshauer: Darf ich noch mal?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, gerne.

Frau Fasshauer: Das Problem ist ja bei allem, was wir hier beurteilen, dass also wirklich alles sehr wenig definiert ist. Ich meine, wir haben keine Definition: Was ist mittelschwere Spastik, was ist schwere Spastik? Wir haben keine richtige Definition und auch eine sehr subjektive Beurteilung über Schmerz. Ich meine, es gibt ja auch noch andere Probleme, die gerade bei Spastik einfließen, beispielsweise Blasenprobleme. Ich weiß nicht, inwieweit da etwas erfasst worden ist. Ich hätte dazu auch eine Frage. Aber, wie gesagt, ich glaube schon, dass Betroffene über ihre gesundheitsbezogenen Lebensqualitätsdaten eine gute Aussage treffen können. Ich glaube, das ist subjektiv und objektiv messbar auch gut möglich. Was sagen die Kliniker dazu?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, Herr Henze.

Herr Prof. Dr. Henze (Praxisgemeinschaft Regensburg): Die MS ist ja wirklich eine Erkrankung mit sehr, sehr vielen Symptomen. Diese Symptome haben eben auch die Eigenart, dass sie zu unterschiedlichen Zeitpunkten unterschiedlich stark ausgeprägt sind. Insofern gibt es immer sehr viele Unwägbarkeiten und Unschärfen. Der Verlauf der MS ist, wie Sie ja auch wissen, in der Regel nicht vorhersehbar; die Spastik als solche ist auch nicht vorhersehbar. Wenn jemand eine über mehrere Wochen oder Monate einigermaßen stabile Spastik hat und dann plötzlich eine Blasenentzündung bekommt, dann explodiert manchmal sogar diese Spastik. Anders herum kann es genauso sein, dass die

Blasenstörung durch die Spastik beeinflusst wird. Es ist äußerst schwierig, eine Reihe von Unschärfen da herauszunehmen. Natürlich ist es durchaus so, dass die Patienten ja eigentlich die Summe ihrer Symptome und vor allen Dingen die daraus resultierenden Beeinträchtigungen angeben, wenn sie gefragt werden. Sie sind nicht in der Lage, sozusagen alles andere auszublenden und dann jeweils nur die Spastik und deren Folgen für ihr Leben zu beurteilen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Teupen und dann Frau Essner. – Frau Teupen, bitte.

Frau Teupen: Vielen Dank. – Verstehe ich Sie richtig, der Fragebogen wäre dann also nicht validiert für diese Erkrankung? Der SF-36 fragt ja nicht nach Spastik, sondern fragt vier verschiedene Dimensionen ab, bei denen wir schon davon ausgehen, dass sie auch für MS-Patienten gelten. Also, das wäre sehr ungewöhnlich. Vielleicht können Sie kurz noch ein Wort dazu sagen, weil der Barthel-Index wahrscheinlich auch nicht für die MS validiert ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Essner.

Frau Dr. Essner (Almirall): Noch einmal zu Ihnen, Frau Fasshauer. Natürlich erfassen wir bei diesen Patienten nicht nur die Spastik, sondern bei ihnen werden auch die Schlafqualität sowie die Schwere der Spasmen erfasst, wobei wir auch eine positive Wirkung von Sativex sehen. – Frau Teupen, was die Lebensqualität angeht: Ja, der SF-36 ist ein generischer Fragebogen. Es gibt leider für die Spastik keinen speziellen Fragebogen, um die Lebensqualität nur in Bezug auf die Spastik abzufragen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Teupen, Nachfrage.

Frau Teupen: Es ist eigentlich nicht die Frage, ob es einen Fragebogen für Spastik gibt; denn die Patienten werden ja gefragt: Fühlen Sie sich besser? Können Sie am sozialen Leben teilnehmen? Das sind ja auch Symptome, die übergreifend sind. Also, wir wollen jetzt nicht nur einen dafür sehen; das war noch einmal der Hinweis.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Essner.

Frau Dr. Essner (Almirall): Ich glaube, Herr Professor Henze hat es eben ausdrücklich gesagt, dass die Patienten ja nicht nur auf die Spastik fokussiert sind, wenn sie ihre Lebensqualität berichten, sondern doch eben die gesamte Erkrankung eine Rolle spielt und dann eben oft nicht gut getrennt wird, was jetzt tatsächlich die Verbesserung der Spastik macht, wenn noch andere Symptome auftreten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Fasshauer.

Frau Fasshauer: Ich wollte nur vorhin auch EDSS von 6 korrigieren. Ich meine, das sind nicht unbedingt Weitläufer, aber noch gehfähige, noch gut bewegliche Patienten. Ich glaube, wenn es Richtung 7 geht, dann wird es schwierig. Aber die sind ja im Schnitt alle sicher dabei.

Ich möchte Ihnen wirklich nur sagen, dass es für MS-Betroffene, die sehr stark antispastisch behandelt werden, natürlich auch bedeutet, dass sie schlapp werden und unter Umständen in ihrer Gehstrecke auch schlechter werden. Das sind die Erfahrungen, die wir alle haben. Wie gesagt, es geht einfach darum: Wie wirkt sich das, was ich tue, dass ich eben eine Monotherapie oder eine Kombinationstherapie gegen Spastik bekommen habe und jetzt auf eine Add-on-Therapie mit Sativex gehe, auf meine Lebensqualität aus? Natürlich kann ich, wenn ich nachts keine einschießende Spastik habe, besser durchschlafen; wenn meine Blase keine Spastik entwickelt, muss ich auch nicht zur Toilette gehen oder

mich da mit Schmerzen verbunden wieder erheben. Das ist sicherlich eine schwierige und eine kombinierte Geschichte. MS ist da sicherlich problematisch. Aber mir ist das, was die Lebensqualität anbelangt, doch ein Stück zu wenig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich sehe jetzt Herrn Mäurer.

Herr Prof. Dr. Mäurer (Klinikum Würzburg Mitte): Frau Fasshauer, ich möchte das noch mal ganz kurz kommentieren. Es wäre natürlich der absolute Wunsch, dass wir irgendetwas einsetzen und die Lebensqualität steigt. Aber wenn Sie in die Studien gucken, ist zu erkennen: Den SF-36 bewegen Sie nur mit ganz wenig Dingen. Wir haben auch vier Sportstudien gemacht, den SF-36 benutzt, haben selten Veränderungen gesehen, obwohl die physischen Effekte, die die Patienten hatten, riesengroß waren. Wir haben auch gelernt, dass zum Beispiel diejenigen, die sehr schwer von MS betroffen sind, gar keine so schlechte Lebensqualität haben, wenn die Familie stimmt. Es ist zu einfach gedacht, wenn man sagt, ich gebe jetzt ein Antispastikum, und dann muss das beim SF-36 ausschlagen. Das ist meines Erachtens eine Forderung, die niemand erfüllen kann. Wenn das eine Droge schafft, dann müssten Sie sie wahrscheinlich sofort zulassen. Deswegen denke ich, das wird man in solchen Studien nicht und niemals sehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Mäurer. – Weitere Fragen, Anmerkungen? – ich sehe keine mehr. – Dann würde ich Ihnen, Frau Sickold, die Möglichkeit geben, aus Ihrer Sicht die letzte Stunde zusammenzufassen, wenn Sie es möchten.

Frau Dr. Sickold (Almirall): Vielen Dank für Ihre Fragen und für die Gelegenheit, dass wir dazu Stellung nehmen konnten. Wir sehen weiterhin in den beiden Studien, GWSP0604 und SAVANT, die geeignete Evidenz, um den beträchtlichen Zusatznutzen mit hoher Ergebnissicherheit zu definieren. Aus unserer Sicht ist die ITT-Auswertung der GWSP0604 weiterhin uneingeschränkt für die Nutzenbewertung heranzuziehen, da die Studie bereits in 2012 durch die G-BA anerkannt wurde und wir auch die Fragen entsprechend im Dossier jetzt neu beantwortet haben. In der Studie SAVANT konnten wir – das Studiendesgin war ja mit dem G-BA im Vorfeld abgestimmt worden – statistisch signifikante und klinisch relevante Ergebnisse zeigen, sodass hier per se ein beträchtlicher Zusatznutzen aus unserer Sicht vorliegt. Die Patienten hatten dort auch, wie gefordert, die entsprechenden Optimierungsmöglichkeiten, was ihre Hintergrundtherapie anging.

Aus unserer Sicht sind die vorgelegten Metaanalysen, die wir vorher mit einem Heterogenitätstest geprüft haben, ob sie zur Zusammenfassung dienen können, ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen. Des Weiteren sehen wir die Spastik auch als schwerwiegendes Symptom an, was die Patienten eben im Alltag deutlich einschränkt. Diejenigen Patienten, die nicht ausreichend auf die Standardmedikamente ansprechen und somit nicht ausreichend therapiert werden können, haben in Sativex sicherlich eine gute und vielleicht auch in vielen Fällen unverzichtbare Therapieoption. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, ganz herzlichen Dank, Frau Sickold, meine Damen und Herren, dass Sie uns Rede und Antwort gestanden haben. Wir werden das, was jetzt hier in der letzten Stunde diskutiert wurde, natürlich in unsere Bewertung einbeziehen. Damit können wir diese Anhörung beenden.

Ich stelle nur noch einmal für das Protokoll fest, dass der anfänglich vermisste und nicht entschuldigte Herr Dr. Heibel bis zum Ende der Anhörung nicht aufgetaucht ist, damit das alles hier auch seinen geordneten verwaltungsmäßigen Gang gehen kann. – Danke, dass Sie da waren. Einen schönen Resttag!

Schluss der Anhörung: 11:52 Uhr